

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

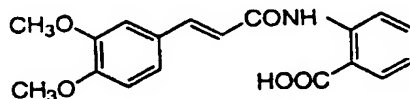
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 31/195	A1	(11) 国際公開番号 WO97/29744 (43) 国際公開日 1997年8月21日(21.08.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/00354 (22) 国際出願日 1997年2月12日(12.02.97) (30) 優先権データ 特願平8/65094 1996年2月15日(15.02.96) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) キッセイ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒399 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 伊佐治正幸 (ISAJI, Masayuki)(JP/JP) 〒399-07 長野県塩尻市大字広丘郷原1763-189 Nagano, (JP) 宮田廣志 (MIYATA, Hiroshi)(JP/JP) 〒390-03 長野県松本市大字原453-1 Nagano, (JP) 味澤幸義 (AJISAWA, Yukiyo)(JP/JP) 〒394 長野県岡谷市湊4-17-1 Nagano, (JP)		(81) 指定国 AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HU, IL, IS, JP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title: NEOVASCULARIZATION INHIBITOR (54) 発明の名称 血管新生阻害剤 <div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div> (57) Abstract A neovascularization inhibitor containing as the active ingredient N-(3,4-dimethoxycinnamoyl)anthranilic acid represented by chemical formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof, which has the activities of depressing the growth and migration of human capillary endothelial cells and the activity of inhibiting the canalization of the same, thus being useful as preventives and remedies for diseases caused by neovascularization, such as diabetic retinopathy, senile discoid macular degeneration, neovascular glaucoma, and rheumatic arthritis.		

(57) 要約

本発明は、式



で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生阻害剤に関するものであり、ヒト毛細血管内皮細胞の増殖抑制作用および遊走抑制作用を有し、またヒト毛細血管内皮細胞の管腔形成阻害作用を有しており、糖尿病性網膜症、老人性円板状黄斑部変性症、血管新生性緑内障、リウマチ性関節炎等の血管新生に起因する疾患の予防および治療剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RU	ロシア連邦
AM	アルメニア	ES	スペイン	LS	レソト	RD	ロンドン
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AU	オーストラリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
AZ	アゼルバイジャン	GB	イギリス	LV	ラトヴィア	SK	スロバキア
BB	バルバドス	GE	グルジア	MC	モナコ	SI	スロベニア
BE	ベルギー	GR	ギリシャ	MD	モルドバ	SN	セネガル
BF	ブルキナファソ	HN	ホンジュラス	MG	マダガスカル	SZ	ス威士ランド
BG	ブルガリア	IE	アイルランド	MK	マケドニア	TD	チャド
BR	ブラジル	IT	イタリア	VA	ヴァチカン共和国	TG	トーゴ
BS	バハマ	RU	ロシア連邦	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BT	ブータン	US	アメリカ合衆国	MN	モンゴル	TR	トルコ
CA	カナダ	UK	イギリス	MR	モーリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
CC	ココス諸島	JP	日本	MW	マラウイ	UG	ウガンダ
CD	コンゴ民主共和国	KE	ケニア	MX	メキシコ	US	アメリカ合衆国
CF	中央アフリカ共和国	KR	大韓民国	NE	ニジェール	UY	ウルグアイ
CG	コンゴ共和国	KG	キルギス	NL	オランダ		
CH	スイス	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NO	ノルウェー		
CI	コートジボワール	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド		
CK	クック諸島	LA	ラオス	PL	ポーランド		
CL	チリ	LV	リトアニア	PT	ポルトガル		
CM	カメルーン	LT	リトアニア	RO	ルーマニア		
CN	中国						
CO	コロンビア						
CR	コスタリカ						
CU	キューバ						
CY	キプロス						
CZ	チェコ						
DE	ドイツ						
DK	デンマーク						

明 細 書

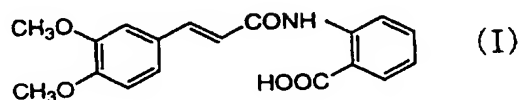
血管新生阻害剤

5 技 術 分 野

本発明は血管新生阻害剤として有用な医薬品組成物に関するものである。

さらに詳しく述べれば、本発明は、式

10



15

で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血管新生に係わる疾患の予防および治療剤に関するものである。

20

血管新生に係わる疾患としては、血管新生がその発症原因の一つとして関与して発症する各種疾患、例えば、糖尿病性網膜症、老人性円板状黄斑部変性症、未熟児性網膜症、鎌状赤血球網膜症、網膜静脈閉塞症、角膜移植または白内障手術に伴う血管新生、血管新生性緑内障、虹彩ルベオーシス、リウマチ性関節炎、乾癬症、浮腫性硬化症、各種腫瘍、粥状動脈硬化単外膜の異常毛細血管網、コンタクトレンズ長期装用による角膜内の血管新生などを挙げることができる。

技 術 背 景

25

血管新生とは、一般的に、プロテアーゼによる血管の基底膜の消化・破壊、血管内皮細胞の遊走・増殖および血管内皮細胞の分化による管腔形成、そして血管の再構成を伴う現象である。血管新生は生理的には黄体形成や胎盤形成に際して出現するもので、病態下では上述したような疾患において出現する。例えば、網膜症においては、先ず既存の網膜血管周囲の基底膜および硝子体までのあいだに介在する網膜組織が破壊され、次いで既存の血管を構成する血管内皮細胞が網膜

組織の破壊部位の間隙から遊走し、遊走した血管内皮細胞の隙間を埋めるように血管内皮細胞が増殖した後、網膜硝子体へ遊走した血管内皮細胞が血管を再構成することにより血管新生が進展する。

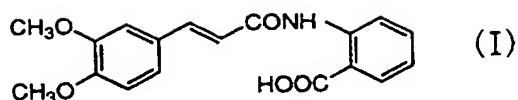
5 血管新生は種々の疾患と関係があり、例えば、上述した疾患の発症あるいは進行過程に深く関わっている。従って、これらの疾患の予防または治療に向けて、血管新生を阻害する物質を模索すべく鋭意研究が活発に推進されている。例えば、血管新生阻害剤としては、血管内皮細胞の増殖阻害作用を有する微生物代謝産物フマギリン類縁体、コラゲナーゼ活性を阻害する作用を有するテトラサイクリン系抗生物質、ヘパリン結合性血管新生因子の受容体への結合抑制作用を有する
10 微生物由来D-グルコ-ガラクトン硫酸等の薬剤が知られているが、臨床的にはまだ満足すべき薬剤はない。また、上記疾患には現在十分な治療方法がなく、特に糖尿病性網膜症においては、外科的治療法を施行しない限り新生血管の退縮は見られず、その新生血管からの出血による視力障害が問題となっていることから、血管新生に対して優れた効果を示す薬剤の開発が大いに切望されている。

15 本発明の前記式(I)で表されるN-(3,4-ジメトキシシナモイル)アントラニル酸(一般名:トラニラスト)は気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎およびアレルギー性結膜炎のアレルギー性疾患、ケロイド・肥厚性瘢痕の皮膚疾患の治療剤として広く用いられている薬剤であり、例えば、アレルギー反応に起因するケミカルメディエーター(Chemical mediator)
20 or)の遊離を抑制する作用、皮膚組織における線維芽細胞のコラーゲン過剰合成を抑制する作用、冠動脈の血管平滑筋細胞の過剰増殖を抑制する作用を有することが知られている。

しかしながら、トラニラストが毛細血管の内皮細胞の増殖および遊走を抑制すること、また、その管腔形成を阻害することは何ら開示されておらず、トラニラストが血管新生阻害剤として有用であることは全く知られていない。
25

発 明 の 開 示

本発明は、式



5 で表されるN-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血管新生阻害剤に関するものである。

 本発明は、前記式(I)で表されるN-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を投与することによる血管新生に係わる疾患の予防および治療方法に関するものである。

10 本発明は、血管新生に係わる疾患の予防および治療用の製剤の製造のための前記式(I)で表されるN-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩の使用に関するものである。

 更に、本発明は、前記式(I)で表されるN-(3, 4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩の血管新生阻害剤としての使用に関するものである。

図面の簡単な説明

20 第1図はトラニラストによるヒト毛細血管内皮細胞の増殖抑制に関する効果を示したグラフである。なお、縦軸はヒト毛細血管の内皮細胞の数($\times 10^4$ 個)、横軸はトラニラストの濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)をそれぞれ示す。また、グラフ中の*は有意差が5%以下、**は有意差が1%以下であることをそれぞれ表す。

 第2図はトラニラストによるヒト毛細血管内皮細胞の遊走抑制に関する効果を示したグラフである。なお、縦軸は遊走したヒト毛細血管の内皮細胞の数(個/視野)、横軸はトラニラストの濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)をそれぞれ示す。また、グラフ中の**は有意差が1%以下であることを表す。

25 第3図はトラニラストによるヒト毛細血管の内皮細胞の管腔形成への効果を示したグラフである。なお、縦軸は形成した管腔ネットワークの数(個)、横軸はトラニラストの濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)をそれぞれ示す。また、グラフ中の**は有

意差が1%以下であることを表す。

第4図はトラニラストによるヒト毛細血管の内皮細胞の管腔形成への効果を示したグラフである。なお、縦軸は形成した管腔の平均管腔長(mm)、横軸はトラニラストの濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)をそれぞれ示す。また、グラフ中の*は有意差が5%以下、**は有意差が1%以下であることをそれぞれ表す。

発明を実施するための最良の形態

本発明者らは血管新生に対して抑制効果を示す化合物を見いだすべく鋭意研究した結果、前記式(I)で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸(一般名:トラニラスト)がヒト毛細血管内皮細胞の増殖を顕著に抑制する作用を有すること、ヒト毛細血管内皮細胞の遊走を顕著に抑制する作用を有すること、さらにはヒト毛細血管内皮細胞の管腔形成を阻害する作用を有することを見出し、血管新生阻害剤として極めて有用であるという知見を得、本発明をなすに至った。

本発明者らは、ヒト毛細血管内皮細胞を用いた*in vitro*の増殖抑制作用確認試験において、トラニラストがヒト毛細血管内皮細胞の増殖を有意に抑制することを確認した。

また、本発明者らは、ヒト毛細血管内皮細胞を用いた*in vitro*の遊走抑制作用確認試験において、トラニラストがヒト毛細血管内皮細胞の遊走を有意に抑制することを確認した。

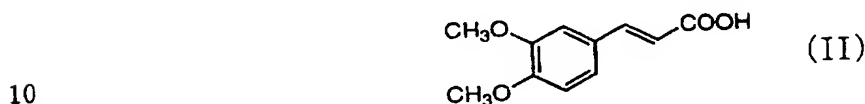
さらに、本発明者らは、ヒト毛細血管内皮細胞を用いた*in vitro*の管腔形成阻害作用確認試験において、トラニラストがヒト毛細血管内皮細胞の管腔形成を有意に抑制していることを確認した。

このように、トラニラストはヒト毛細血管において優れた内皮細胞の増殖抑制効果および遊走抑制効果を有するものであり、血管新生阻害剤として有用な化合物である。さらには、トラニラストはヒト毛細血管において優れた内皮細胞の管腔形成の阻害効果も有しており、トラニラストは血管新生に係わる疾患の予防および治療剤として極めて有用な化合物である。

それ故、トラニラストまたはその薬理学的に許容される塩を有効成分として用

いることにより、血管新生に係わる疾患の予防および治療剤として有用な医薬品組成物を製造することができる。

有効成分であるトラニラストおよびその塩の製法は種々知られており（特公昭 56-40710号、特公昭 57-36905号、特公昭 58-17186号、
5 特公昭 58-48545号、特公昭 58-55138号、特公昭 58-55139号、特公平 01-28013号、特公平 01-50219号、特公平 03-37539号他）、例えば、式



で表される 3, 4-ジメトキシ桂皮酸の酸ハライド、酸無水物等の反応性官能的誘導体と式



で表されるアントラニル酸とを常法に従い反応させ、所望によりその塩に変換させることにより製造することができる。

20 トラニラストの薬理学的に許容される塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、モルホリン、ピペラジン、ピロリジン等の有機アミン、アミノ酸との塩を挙げることができる。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のも
のが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドラ
イシロップ剤、錠剤、カプセル剤、軟膏剤、注射剤あるいは点眼剤などを挙げる
25 ことができる。

これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合また

は希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

例えば、散剤は式（I）で表されるトラニラストまたはその塩に必要な応じ、適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和して散剤とする。

錠剤は、トラニラストまたはその塩に必要な応じ適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加え常法に従い打錠して錠剤とする。錠剤はまた必要な応じ、コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠等にすることができる。

カプセル剤は、例えば必要な応じ適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和した後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。さらに常法により顆粒あるいは細粒とした後充填してもよい。

軟膏剤として用いる場合は、眼軟膏として使用してもよい。

注射剤として用いる場合、角膜、硝子体等の患部組織またはその隣接組織中に細い注射針で直接注入してもよく、また眼内灌流液として使用してもよい。

また、本製剤は徐放性製剤として投与してもよい。例えば、徐放剤として徐放性ポリマーを用いて、本製剤をこれら徐放性ポリマーのペレットあるいはマイクロカプセルに取り込ませて、このペレットあるいはマイクロカプセルを治療すべき組織中に外科的に移植することができる。徐放性ポリマーとしては、エチレンビニルアセテート、ポリヒドロメタクリレート、ポリアクリルアミド、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、乳酸ポリマー、乳酸・グリコール酸コポリマー等を挙げることができ、好ましくは、生分解性ポリマーである乳酸ポリマー、乳酸・グリコール酸コポリマー等を挙げることができる。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分であるトラニラストまたはその薬理学的に許容される塩の投与量は患者の体重、年齢、性別、疾患の程度等により適宜決定されるが経口投与の場合成人1日当たり概ね100～1000mgの範囲で投与することができ、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね20μg～300mgの範囲で投与することができる。

また、有効成分であるトラニラストまたはその薬理学的に許容される塩の投与量は、治療する疾患の種類、患者の症状および治療効果の相違により、適宜増減することができる。

実施例

本発明の内容を以下の実施例によりさらに詳細に説明する。

血管新生阻害作用確認試験

5 実施例 1

ヒト毛細血管内皮細胞の増殖抑制

①ヒト毛細血管内皮細胞の培養

正常ヒト皮膚毛細血管内皮細胞 (Cell Systems Corporation 製) を内皮細胞培養培地 (MVE 培地, Cell Systems Corporation 製) で継代培養して利用した。対数増殖期に、培養液を除
10 き、リン酸緩衝生理食塩水溶液 (PBS (-)) を静かに加えて細胞を洗浄した。
次にその PBS (-) を除き、0.02% の EDTA を含有した 0.25% ト
リプシン溶液を適宜加えて、位相差顕微鏡にて細胞の状態を観察した。細胞が円
球化しつつある状態で、MVE 培地をトリプシン溶液に等量加え、トリプシンの
15 作用を止めた。先の細いパスツールピペットにてピペッティングを行い、細胞を
培養プレートより剝がした。細胞浮遊液をスピッツ管に移し、培地を加えてパス
ツールピペットにて激しく 20 回程ピペッティングを行い、100~110G で
1 分間遠心した。上清を捨て、新しい培地を加え、パスツールピペットにてピペ
20 ッティングを行い、細胞浮遊液を作製した。細胞浮遊液の一部を取り、血球計算
盤を用い、生細胞数を位相差顕微鏡にて計測した。細胞濃度は 2×10^4 個/ m
l になるように調製した。

②供試薬物の調製

1% 炭酸水素ナトリウム溶液に 0.55% となるようにトラニラストを添加し
、70℃ に加温して溶解した。この溶液を無菌ろ過後、最終濃度が所定濃度とな
25 るように MVE 培地で希釈して調製した。

③実験操作

コラーゲンコートした 6 穴プレート (Toyobo Engineering
Co. Ltd. 製) に細胞浮遊液 1ml を添加し、37℃、5% 炭酸ガス
95% 気相下で培養した。培養 1 日後に培養液を除去し、PBS (-) で細胞を

洗浄後、新しい培養液 1 ml および各種濃度のトラニラスト溶液 0.1 ml を添加して、さらに 2 日間培養した。培養終了後、培養液を除去し、PBS (−) で細胞を洗浄後、0.02% EDTA 含有 0.25% トリプシン溶液 1 ml を添加した。パスツールピペットによるピペッティングで細胞をプレートより剥がした
5 後、血球計算盤にて生細胞数を測定した。

④効果判定

各群毎に平均値および標準誤差を算出した。統計学的有意差の検定は、一元配置の分散分析を行い、有意差が認められたため、群間の有意差検定については、Dunnett の多重比較検定を行った。

10 ⑤結果

その結果は第 1 図に示す通りであり、トラニラストは濃度依存的にヒト毛細血管内皮細胞の増殖を有意に抑制した。

実施例 2

15 ヒト毛細血管内皮細胞の遊走抑制

①ヒト毛細血管内皮細胞の培養

実施例 1 の①の方法と同様にして、ヒト毛細血管内皮細胞を培養し、細胞浮遊液を作製した後、血球計算盤を用い、生細胞数を位相差顕微鏡にて計測して、細胞濃度が 2×10^4 個/ml になるように調製した。

20 ②供試薬物の調製

1% 炭酸水素ナトリウム溶液に 0.5% となるようにトラニラストを添加し、70℃ に加温して溶解した。この溶液を無菌ろ過後、最終濃度が所定濃度となるように DMEM+Ham (1:1) 培地で希釈して調製した。

③実験操作

25 ①で調製したヒト皮膚毛細血管内皮細胞の内皮細胞増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) に対する遊走を 96 穴マイクロ遊走チャンバー (Neuro Probe Inc. 製) を用いて検討した。遊走チャンバーの下室には、100 ng/ml の VEGF、0.1% の牛血清アルブミンおよび各種濃度のトラニラストを含有する DME

M+Ham (1:1) 培養液 32 μ l を添加した。遊走チャンバーの上室には、細胞浮遊液及びトラニラスト含有培養液 50 μ l を添加した。遊走膜としては、type-1 コラーゲンでコーティングしたポリカーボネートフィルター (10 μ m thickness with 8 μ m pore size, Neuro Probe Inc. 製) を使用した。遊走チャンバーを 37℃、5 時間、5% 炭酸ガス-95% 気相下で培養し、フィルター下面に遊走した細胞を 90% エタノールで固定後、Diff-Quick (Baxter Diagnostics Inc. 製) で染色した。遊走した細胞数を位相差顕微鏡下、400 倍の倍率で無作為に 5 視野測定し、平均遊走細胞数を算出した。

④効果判定

各群毎に平均値および標準誤差を算出した。統計学的有意差の検定は、一元配置の分散分析を行い、有意差が認められたため、群間の有意差検定については、Dunnett の多重比較検定を行った。

⑤結果

その結果は第 2 図に示す通りであり、トラニラストは濃度依存的にヒト毛細血管内皮細胞の遊走を有意に抑制した。

実施例 3

ヒト毛細血管内皮細胞の管腔形成

①ヒト毛細血管内皮細胞の培養

実施例 1 の①の方法と同様にして、ヒト毛細血管内皮細胞を培養し、細胞浮遊液を作製した後、血球計算盤を用い、生細胞数を位相差顕微鏡にて計測して、細胞濃度が 4×10^4 個/ml になるように調製した。

②供試薬物の調製

1% 炭酸水素ナトリウム溶液に 0.5% となるようにトラニラストを添加し、70℃ に加温して溶解した。この溶液を無菌ろ過後、最終濃度が所定濃度となるように MVE 培地で希釈して調製した。

③実験操作

マトリゲル (10 mg/ml, Becton Dickinson Labw

are) 0.25 ml を 24 穴培養皿 (Corning) に分注し、37℃で1時間インキュベートしてゲル化させた。各種濃度のトラニラストを含有したMVE培地および 4×10^4 個/ml のヒト毛細血管内皮細胞懸濁液を各々 0.25 ml ずつゲル上に添加した。37℃で18時間培養後、位相差顕微鏡下 (100倍) で無作為に1穴につき5視野を観察して、形成した管腔ネットワークの数を測定した。

④結果

その結果は第3図に示す通りであり、トラニラストの濃度に依存して管腔ネットワークの数は有意に減少した。

10

実施例 4

ヒト毛細血管内皮細胞の管腔形成

①ヒト毛細血管内皮細胞の培養

実施例1の①の方法と同様にして、ヒト毛細血管内皮細胞を培養し、細胞浮遊液を作製した後、血球計算盤を用い、生細胞数を位相差顕微鏡にて計測して、細胞濃度が 4×10^4 個/ml になるように調製した。

②供試薬物の調製

1%炭酸水素ナトリウム溶液に1.0%となるようにトラニラストを添加し、70℃に加温して溶解した。この溶液を無菌ろ過後、最終濃度が所定濃度となるようにMVE培地で希釈して調製した。

③実験操作

マトリゲル (10 mg/ml, Becton Dickinson Labware) 0.25 ml を 24 穴培養皿 (Corning) に分注し、37℃で1時間インキュベートしてゲル化させた。各種濃度のトラニラストを含有したMVE培地および 4×10^4 個/ml のヒト毛細血管内皮細胞懸濁液を各々 0.25 ml ずつゲル上に添加した。37℃で18時間培養後、位相差顕微鏡下 (40倍) で無作為に1穴につき5視野を撮影して、形成した管腔の管腔長を測定し、平均管腔長を算出した。

25

④結果

その結果は第 4 図に示す通りであり、トラニラストの濃度に依存して管腔長は有意に減少した。

産業上の利用可能性

- 5 本発明のトラニラストを有効成分として含有する医薬品は、顕著なヒト毛細血管内皮細胞の増殖抑制作用および遊走抑制作用を有しており、また顕著なヒト毛細血管内皮細胞の管腔形成の阻害作用を有しており、血管新生阻害剤として極めて好適である。

10

15

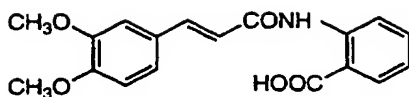
20

25

請 求 の 範 囲

1. 式

5



で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする血管新生阻害剤。

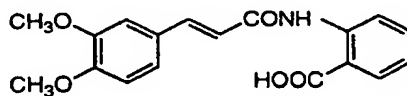
10

2. 対象疾患が糖尿病性網膜症である、請求項1記載の血管新生阻害剤。

3. 対象疾患が老人性円板状黄斑部変性症である、請求項1記載の血管新生阻害剤。

15

4. 式

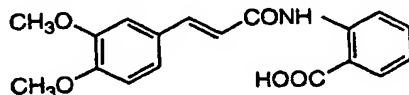


20

で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩を投与することを特徴とする血管新生に係わる疾患の予防および治療方法。

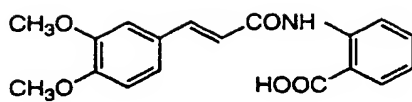
5. 血管新生に係わる疾患の予防および治療用の製剤の製造のための、式

25



で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩の使用。

6. 式



5

で表されるN-(3,4-ジメトキシシンナモイル)アントラニル酸またはその薬理学的に許容される塩の血管新生阻害剤としての使用。

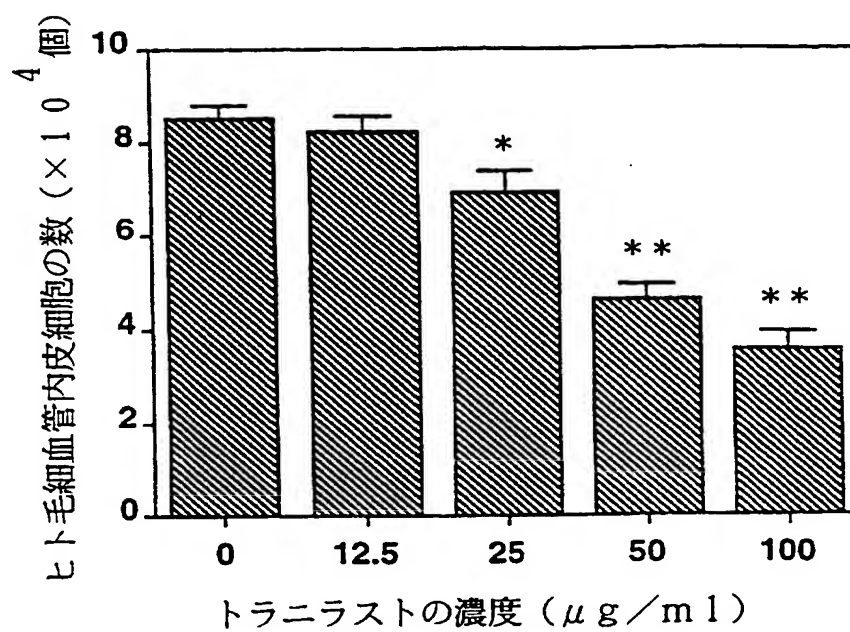
10

15

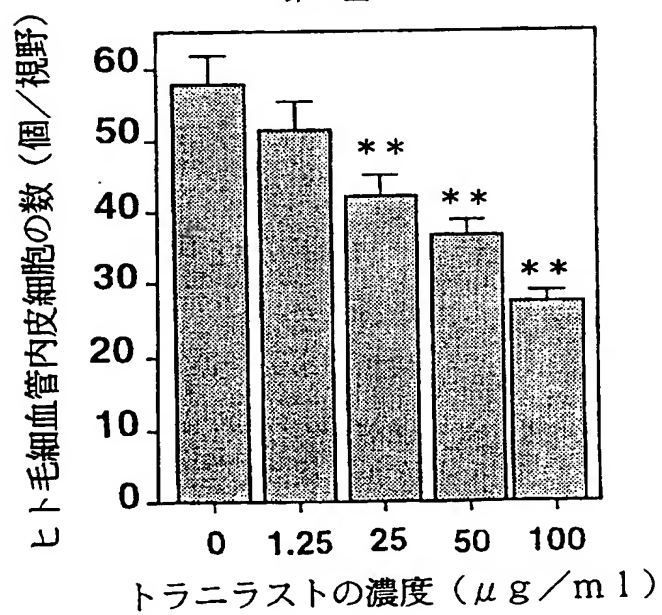
20

25

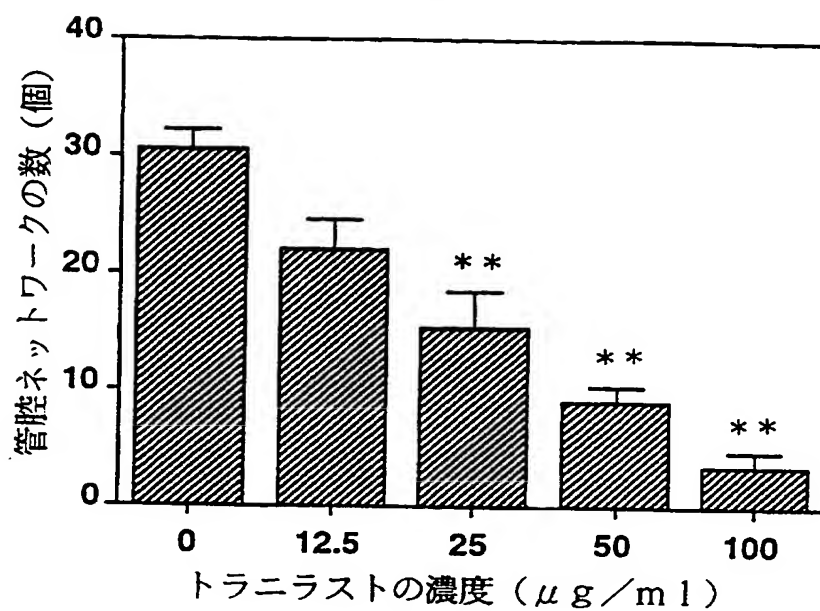
第1図



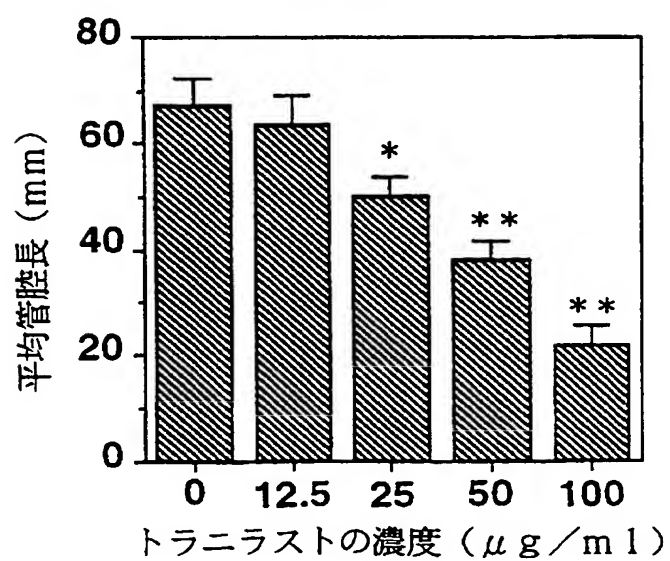
第2図



第3図



第4図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁶ A61K31/195

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/195, A61K31/00, A61K45/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 5-163222, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), June 29, 1993 (29. 06. 93), Particularly example 4 (Family: none)	1-3, 5
Y	FUKUYAMA, J. et al., "Inhibition effects of tranilast on proliferation, migration, and collagen synthesis of human vascular smooth muscle cells." Can. J. Physiol. Pharmacol., Jan. 1996, Vol. 74, No. 1. p. 80-84, especially, Abstract	1-3, 5
Y	MIYAZAWA, K. et al., "Inhibition of PDGF- and TGF- β 1-induced collagen synthesis, migration and proliferation by tranilast in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats." Atherosclerosis, 1995, Vol. 118, No. 2, p. 213-221, especially, Abstract	1-3, 5
Y	TANAKA, K. et al., "Prominent inhibitory effects	1-3, 5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

May 13, 1997 (13. 05. 97)

Date of mailing of the international search report

May 27, 1997 (27. 05. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00354

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	of tranilast on migration and proliferation of and collagen synthesis by vascular smooth muscle cells." Atherosclerosis, 1994, Vol. 107, No. 2, p. 179-185, especially, Abstract	
Y	INGBER, D. et al., "Inhibition of angiogenesis through modulation of collagen metabolism." Laboratory Investigation, 1988, Vol. 59, No. 1, p. 44-51, especially, Abstract	1-3, 5
Y	MARAGLOUDAKIS, M.E. et al., "Inhibition of basement membrane biosynthesis prevents angiogenesis." J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, Vol. 244, No. 2, p. 729-733, especially, Abstract	1-3, 5
Y	Moses, M.A. et al., "Isolation and characterization of an inhibitor of neovascularization from scapular chondrocytes." J. Cell Biol., 1992, Vol. 119, No. 2, p. 475-482, especially, Abstract	1-3, 5
Y	Takao Iwaguchi "New growth of blood vessel and control thereof (in Japanese)" Cancer & Chemotherapy 1993, Vol. 20, No. 1, pages 1 to 9, particularly, gist	2 - 3
Y	FRIEDLANDER, M. et al., "Definition of two angiogenic pathways by distinct αv integrins." Science, 1995, Vol. 270, No. 5241, p. 1500-1502, especially, left column of p. 1502	2 - 3
P,Y	FRIEDLANDER, M. et al., "Involvement of integrins $\alpha v 8_3$ and $\alpha v 8_5$ in ocular neovascular diseases." Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1996, Vol. 193, p. 9764-9769, especially, Abstract	2 - 3
A	INGBER, D.E. et al., "A possible mechanism for inhibition of angiogenesis by angiostatic steroids: induction of capillary basement membrane dissolution." Endocrinology, Vol. 119, No. 4, p. 68-75	1-3, 5
A	JP, 6-135829, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), May 17, 1994 (17. 05. 94) & EP, 588518, A & US, 5385935, A	1-3, 5
A	WO, 94/18967, A (Harvard College), September 1, 1994 (01. 09. 94) & JP, 8-506594, A & EP, 644760, A & US, 5512591, A	1-3, 5
A	KIKUCHI, S. et al., "Tranilast suppress intimal hyperplasia after photochemically induced	1-3, 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00354

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	endothelial injury in the rat." Eur. J. Pharmacol., Jan. 1996, Vol. 295, No. 2-3, p. 221-227	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/00354

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4, 6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4 and 6 fall under the category of methods for treatment of the human or animal body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A61K31/195

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A61K31/195, A61K31/00, A61K45/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, 5-163222, A (キッセイ薬品工業株式会社) 29. 6月. 1993 (29. 06. 93) 特に、実施例4 (ファミリーなし)	1-3, 5
Y	FUKUYAMA, J. et al., 'Inhibition effects of tranilast on proliferation, migration, and collagen synthesis of human vascular smooth muscle cells.' Can. J. Physiol. Pharmacol., Jan. 1996, Vol. 74, No. 1, p. 80-84, especially, Abstract	1-3, 5
Y	MIYAZAWA, K. et al., 'Inhibition of PDGF- and TGF- β 1-induced collagen synthesis, migration and proliferation by tranilast in vascular smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats.' Atherosclerosis, 1995, Vol. 118, No. 2, p. 213-221, especially, Abstract	1-3, 5

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
13. 05. 97

国際調査報告の発送日

27.05.97

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 瀬下 浩一

4C 9455

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TANAKA, K. et al., 'Prominent inhibitory effects of tranilast on migration and proliferation of and collagen synthesis by vascular smooth muscle cells.' Atherosclerosis, 1994, Vol.107, No.2, p.179-185, especially, Abstract	1-3, 5
Y	INGBER, D. et al., 'Inhibition of angiogenesis through modulation of collagen metabolism.' Laboratory Investigation, 1988, Vol.59, No.1, p.44-51, especially, Abstract	1-3, 5
Y	MARAGOUDAKIS, M. E. et al., 'Inhibition of basement membrane biosynthesis prevents angiogenesis.' J. Pharmacol. Exp. Ther., 1988, Vol.244, No.2, p.729-733, especially, Abstract	1-3, 5
Y	Moses, M. A. et al., 'Isolation and characterization of an inhibitor of neovascularization from scapular chondrocytes.' J. Cell Biol., 1992, Vol.119, No.2, p.475-482, especially, Abstract	1-3, 5
Y	岩口孝雄 「血管新生とその制御」 癌と化学療法 1993年 第20巻 第1号 第1-9頁、特に、要旨	2-3
Y	FRIEDLANDER, M., et al., 'Definition of two angiogenic pathways by distinct αv integrins.' Science, 1995, Vol.270 No.5241, p.1500-1502, especially, left column of p.1502	2-3
P, Y	FRIEDLANDER, M., et al., 'Involvement of integrins $\alpha v \beta_3$ and $\alpha v \beta_5$ in ocular neovascular diseases.' Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 1996, Vol93, p.9764-9769, especially, Abstract	2-3
A	INGBER, D. E. et al., 'A possible mechanism for inhibition of angiogenesis by angiostatic steroids: induction of capillary basement membrane dissolution.' Endocrinology, Vol.119, No.4, p.68-75	1-3, 5
A	J P, 6-135829, A (キッセイ薬品工業株式会社) 17. 5月. 1994 (17. 05. 94) & EP, 588518, A & US, 5385935, A	1-3, 5
A	WO, 94/18967, A (HARVARD COLLEGE) 01. 09. 94 & J P, 8-506594, A & EP, 644760, A & US, 5512591, A	1-3, 5
A	KIKUCHI, S. et al., 'Tranilast suppress intimal hyperplasia after photochemically induced endothelial injury in the rat.' Eur. J. Pharmacol., Jan. 1996, Vol.295, No.2-3, p.221-227	1-3, 5

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4, 6 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 4 及び 6 は、治療による人体又は動物の体の処置方法に該当し、PCT 17 条(2)(a)(i)及び PCT 規則
39(iv)の規定により、この国際調査期間が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしてい
ない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に
従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。